

## -Aminocrotonamideのアシル化反応に関する研究

著者	川又 淳司
号	30
発行年	1969
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/15353">http://hdl.handle.net/10097/15353</a>

氏 名 ( 本 籍 )                      かわ 川                      また 又                      じゆん 淳                      じ 司

学 位 の 種 類                      薬                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      薬                      第                      3 0                      号

学位授与年月日                      昭和 4 4 年 1 2 月 1 0 日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 2 項該当

学位論文題目                       $\beta$ -Aminocrotonamide のアシル化反応に関する研究

( 主 査 )

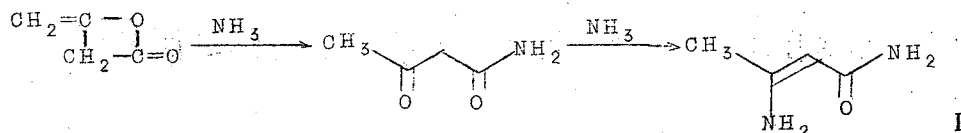
論文審査委員 教授 加 藤 鉄 三 教授 岡 野 定 輔

教授 竹 本 常 松

# 論文内容要旨

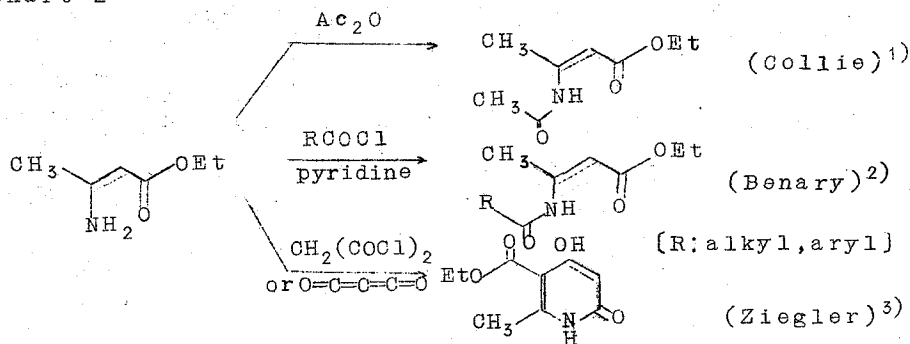
本論文は, diketene と ammonia とから容易に得られる  $\beta$ -aminocrotonamide (I) を出発原料とする含窒素複素環化合物の合成を目的とし, 同時に関連化合物の反応性をアシル化反応を中心として検討を加えたものである。

Chart 1



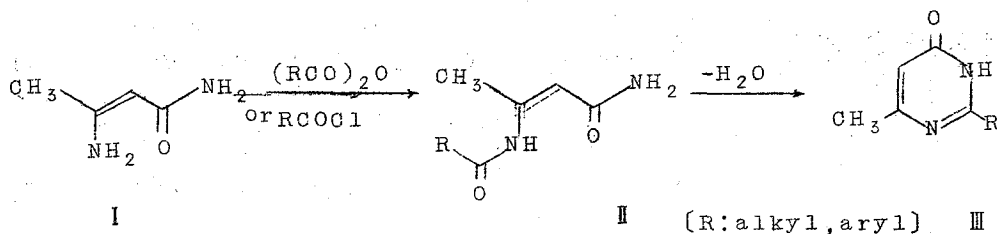
I は  $\alpha, \beta$  不飽和一級アミン (いわゆる一級エナミン) 構造及び酸アミド基などをもち, 種々の反応性が期待される。いわゆる一級エナミンのアシル化反応に関しては, 従来殆んど未開拓の分野に属し, Collie<sup>1)</sup>, Benary<sup>2)</sup> 及び Ziegler<sup>3)</sup> などによる報告が見られるに過ぎない。

Chart 2



また, I については加藤<sup>4)</sup>らが酸無水物及び酸クロリドによるアシル化反応を試み,  $\beta$  位のアミノ基がアシル化された  $\beta$ -acylamincrotonamide (II) を合成し, 次いで II を加熱或いはアルカリとの加熱処理により 2-置換-4-ピリミドン誘導体 (III) を合成している。

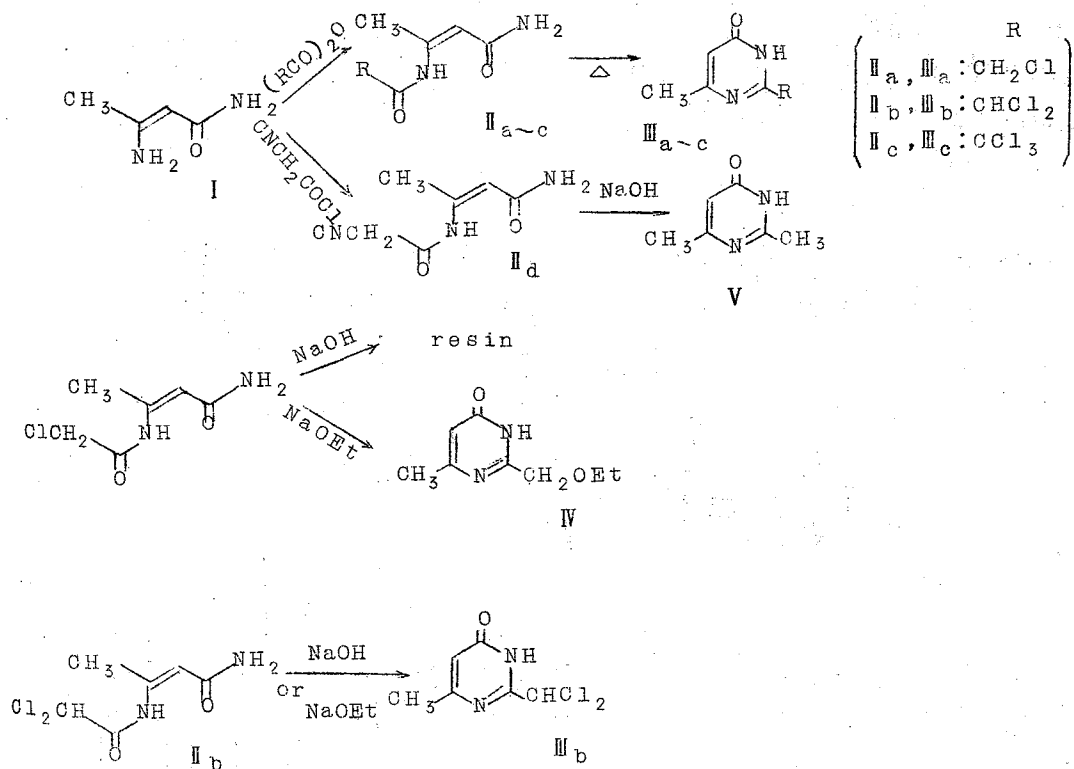
Chart 3



ピリミジン誘導体の合成という点からみて、この方法をさらに拡張し、 $\alpha$ 位に適当な置換基をもったアシル化剤を用いれば、ピリミジン誘導体の2位に種々の置換基を導入することが可能と考えられ、従来の2-置換ピリミジン誘導体合成法の難点を克服することが期待される。

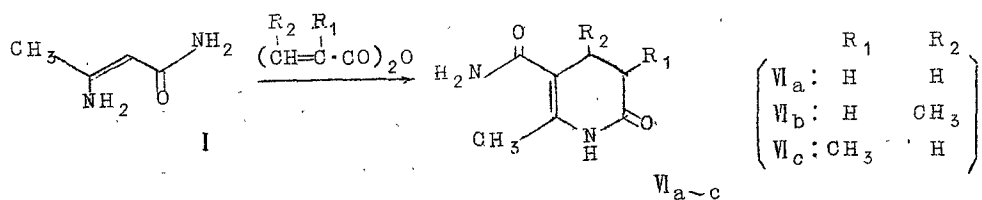
以上のような観点から、先ずモノ、ジ、トリクロル及びシアノ基等を $\alpha$ 位にもつアシル化剤を用いた反応を検討したところ、好収率でアシル体(II a~d)が得られた。次いで、II a~cを加熱することにより、2位にクロルメチル、ジクロルメチル、トリクロルメチルなどの側鎖をもつたピリミジン誘導体(III a~c)を合成することが出来た。然し、II a~dのアルカリによる閉環反応は、 $\alpha$ 位の置換基によつて可成りの違いを示すことも明らかとなつた。例えば、 $\beta$ -chloro-acetamido-crotonamide(II a)をNaOHと加熱処理すると樹脂状物質をうるのみであるが、NaOEtと処理した場合には2-ethoxymethyl-6-methyl-3H-4-pyrimidone(IV)が得られる。 $\beta$ -dichloroacetamido-crotonamide(II b)はNaOH、NaOEtいずれの処理の場合にも2-dichloromethyl-6-methyl-3H-4-pyrimidone(III b)がえられる。一方、 $\beta$ -cyanoacetamido-crotonamide(II d)とNaOHとからは2,6-dimethyl-3H-4-pyrimidone(V)がえられる(第1章)。

Chart 4



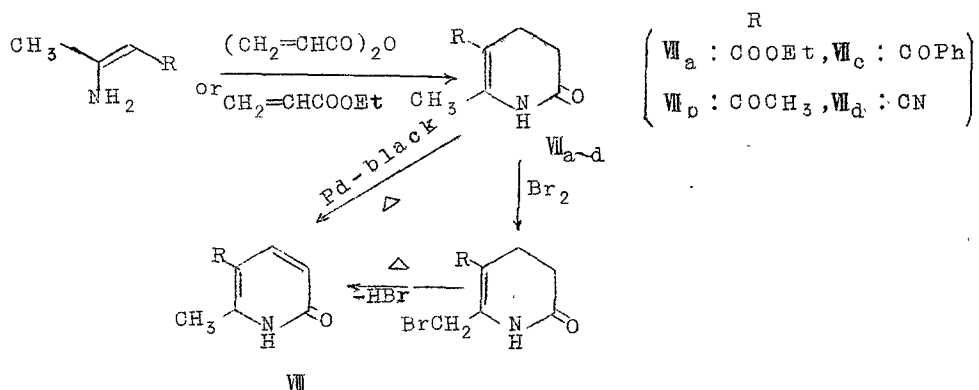
2 位にビニル側鎖をもつたピリミジン誘導体を合成する目的で、アクリル酸、クロトン酸、メタアクリル酸などの無水物を用いて反応を試みたところ、ピリミジン誘導体はえられず、I の  $\beta$  位のアミノ基へのアシル化と同時にそのエナミン位とアシル化剤の double bond との間に附加反応が起つて閉環したと考えられるジヒドロピリドン誘導体 (VI) がえられた。

Chart 5



次に, Becker<sup>5)</sup> が ethyl  $\beta$ -aminocrotonate と ethyl acrylate とをアルカリ条件下反応させて, VI と類似構造をもつ 5-ethoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydro-1H-2-pyridone (VII<sub>a</sub>) を合成しているので, I と類似の構造をもつた一級エナミン四種について, 上記酸無水物を用いる方法及びエステルを用いる Becker 法との比較検討を行つた。その結果, 酸無水物法の優れていることが確認された。また, 以上のようにしてえられたジヒドロピリドン誘導体 (VI<sub>a~c</sub>, VII<sub>a~d</sub>) は容易に脱水素されて, ピリジン誘導体 (VIII) に移行することが判明した (第2章)。

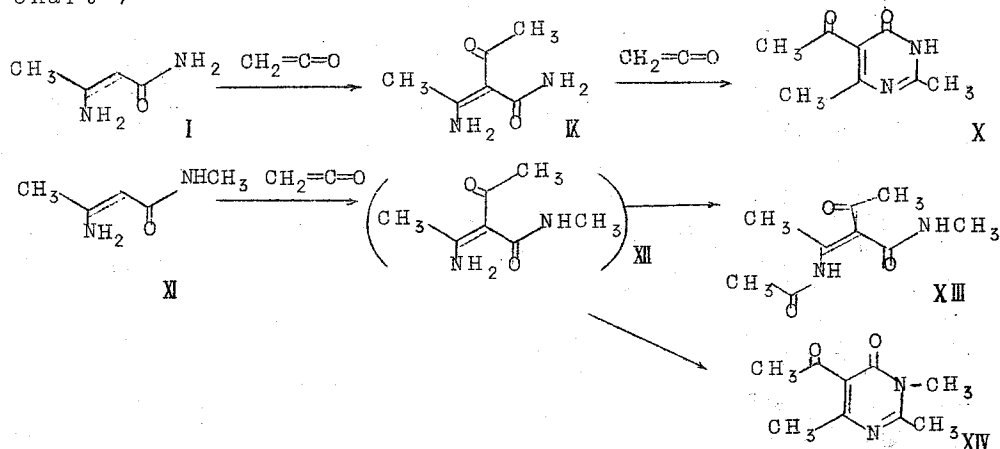
Chart 6



以上のアシル化剤に次いで, 分子内無水酸とみなされる ketene, diketene と I との反応を検討した。その結果, 通常のアシル化剤が  $\beta$  位のアミノ基を攻撃するのに対して, ketene 及び diketene は選択的に I のエナミン位炭素と反応することが明らかとなつた。例えば I と

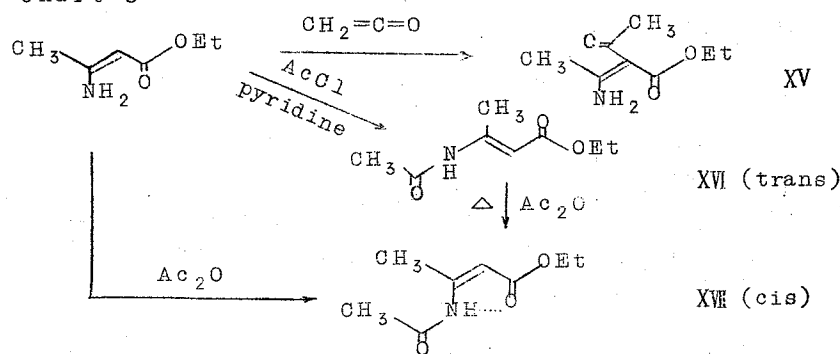
ketene との反応からは  $\alpha$ -acetyl- $\beta$ -aminocrotonamide (K) がえられ、更に過剰の ketene の存在下では 2,6-dimethyl-5-acetyl-3H-4-pyrimidone (X) が得られる。又、 $\beta$ -amino-N-methylcrotonamide (II) と ketene とからは  $\alpha$ -acetyl- $\beta$ -amino-N-methylcrotonamide (XII) を経過して生成したと考えられる  $\alpha$ -acetyl- $\beta$ -acetamido-N-methylcrotonamide (XIII) 及び 2,3,6-trimethyl-5-acetyl-4-pyrimidone (XIV) がえられる。

Chart 7



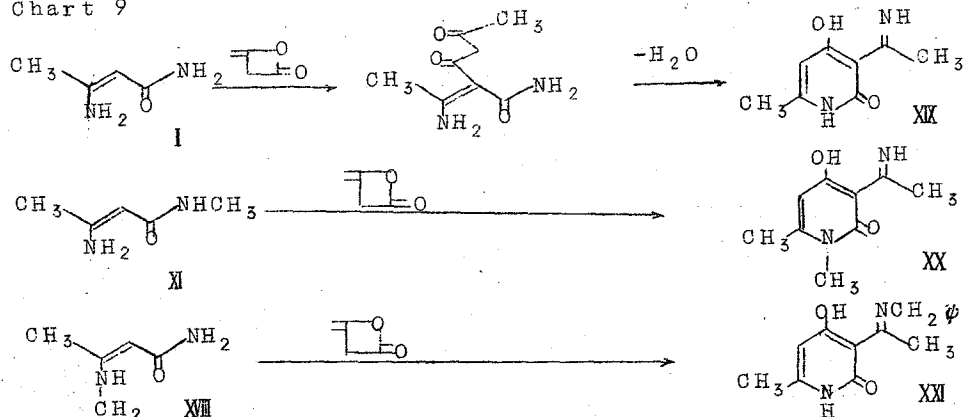
比較のため ethyl  $\beta$ -aminocrotonate と ketene との反応を試みた結果、I の場合と同様に反応して ethyl  $\alpha$ -acetyl- $\beta$ -aminocrotonate (XV) が得られた。先に Benary が ethyl  $\beta$ -aminocrotonate と acetyl chloride とから XV をえたと述べていることから、これを追試検討した結果、Benary の捕捉した成体は ethyl  $\beta$ -acetamido-crotonate (XVI) であること及び、XVI は、無水酢酸と反応させるか、単に加熱するだけでも、その異性体 XVII に移行することを明らかにし得た。なお、XVI 及び XVII はエナミンの  $\text{C}=\text{C}$  bond に関するトランス体、シス体であることが判明した。

Chart 8

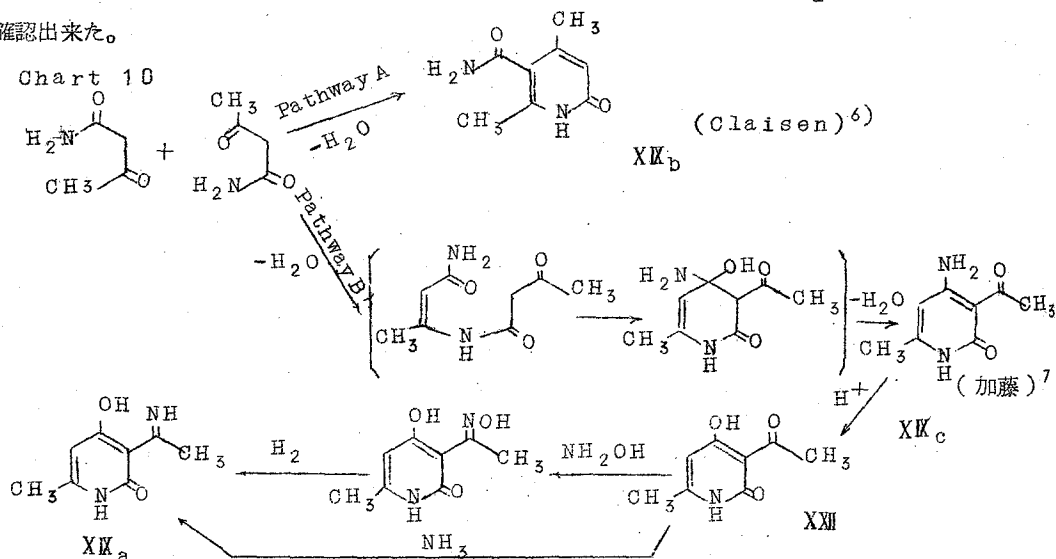


diketene と I 及び II などの一級エナミン並びに  $\beta$ -benzylaminocrotonamide (XVIII) のような二級エナミンとの反応からは、3-acetimido-4-hydroxy-6-methyl-1H-2-pyridone (XX), 1,6-dimethyl-3-acetimido-4-hydroxy-2-pyridone (XX) 及び 3- $\alpha$ -benzyliminoethyl-4-hydroxy-6-methyl-1H-2-pyridone (XXI) が得られた。その反応機構については、エナミン位炭素へのアセトアセチル化と同時に酸アミド基との間から脱水閉環したものと考えられる。

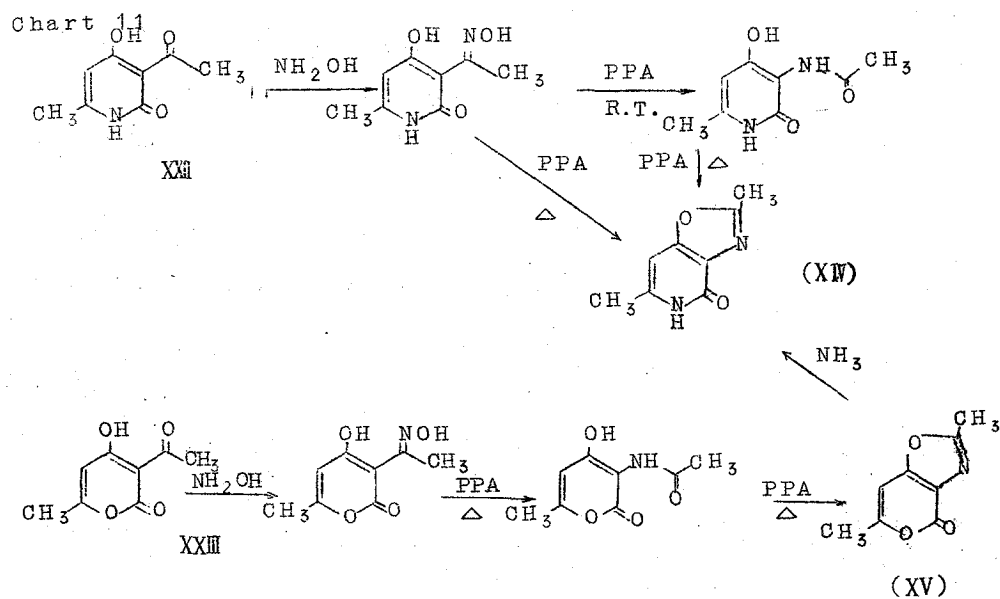
Chart 9



次に I と diketene との反応生成体 (XX) の構造を明らかにした。XX は acetoacetamide の加熱縮合からも得られ、後者の反応機構について Claisen<sup>6)</sup> らは Pathway A を推定している。更に、加藤<sup>7)</sup> らは Pathway B を報告している。著者は XX の加水分解生成体 (XXI) について、そのオキシム化を含む化学反応を種々試み、検討した結果、上記 3-acetimido-4-hydroxy-6-methyl-1H-2-pyridone (XX<sub>a</sub>) が正しいことを確認出来た。



XXII 及びそれと類似の構造をもつデヒドロ酢酸 (XXIII) について、オキシム化、次いでポリリン酸 (PPA) による Beckmann 転移、閉環反応などを試み、XXII 及び XXIII を共にオキサゾール誘導体 (XIV, XV) へ導く合成方法を開拓した。



# 引用文献

- 1) J.N.Collie, Ann., 226, 294(1884).
- 2) E.Benary, Chem Ber., 42, 3912(1909).
- 3) E.Ziegler, et al., Monatsh., 95, 1247(1964).  
Idem, ibid., 96, 1347(1965).
- 4) 加藤, 山中, 柴田, 薬誌, 87, 955(1967).
- 5) H.G.O.Becker, J.Prakt.Chem., 12, 294(1961).
- 6) L.Claissen, K.Meyer, Chem.Ber., 35, 583(1902).
- 7) T.Kato, et al., Chem.Pharm.Bull. (Tokyo), 15, 921(1967).



## 審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、diketeneとアンモニアとより容易に得られる $\beta$ -aminocrotonamide (以下 $\beta$ -ACA)のアシル化を中心としてその反応性の検討を行なつたものである。先づ $\beta$ -ACAをモノクロ、ジクロ、トリクロ或いはシアノ酢酸の無水物、または酸塩化物と反応させると、夫々対応するN-アシル体が得られる。

このものは、加熱またはアルカリ処理により閉環し、たとえば $\beta$ -monochloroacetamido-crotonamideは2-chloromethyl-6-methyl-4-pyrimidoneに容易に移行する。

次に $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和酸誘導体によるアシル化を精しく検討し、この場合 $\beta$ -N-アシルアミノ体、あるいは前述の如きピリミジン体は得られず、たとえば無水アクリル酸と $\beta$ -ACAとより6-methyl-3,4-dihydro-1H-2-pyridone-5-carboxamideが得られることを明らかにした。この反応は $\beta$ -ACAと類似構造を有する1級エナミンたとえば、 $\text{CH}_3 \cdot (\text{NH}_2) \cdot \text{C}=\text{CHR}$  ( $\text{R} = \text{CO}_2\text{Et}, \text{COCH}_3, \text{COC}_6\text{H}_5, \text{CN}$ ) などにも共通であり、その結果5位に置換基を有するピリドン体の合成が可能になつた。

また、keteneによる $\beta$ -ACAのアシル化を検討した。酸無水物、酸塩化物の場合とことなりN-アシル体の生成よりもエナミン位炭素に対するアシル化が優先する事実を明らかにした。この反応を応用すると5-acetyl-2,6-dimethyl-4-pyrimidoneの合成が可能である。

さらに、diketeneもエナミン炭素をアシル化するとみられ、得られるものは3-acetimidoyl-6-methyl-2,4-pyridin-dioneである。

その他、これらの興味ある反応を他の1級エナミンにも応用出来ることを明らかにした。

以上、 $\beta$ -ACAがアシル化剤の種類によりアシル化される部位が異なること、従つてさらにそのものが閉環すると、ピリミジン又はピリジン誘導体に適宜に誘導出来ることを明らかにした新知見を含むものであり、合成化学の面からも優れた論文と考える。よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。